Aus dem Pharmakologischen Institut der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg. — Direktor: Prof. Dr. M. Kochmann.

Über die Entgiftung des Fluors durch Kalzium nebst Bemerkungen über den Mechanismus der Fluorwirkung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Vorgelegt von

LOTHAR LÜTTKE

appr. Zahnarzt

aus Joachimsdorf (ehem. Prov. Posen).

HALLE-SAALE

Buchdruckerei C. F. Rode & Sohn

1934.

BIBLIOTHEEK
RIJKS
UNIV
LEIDEN

Die Verbindungen des Fluors, wie die Fluorwasserstoffsäure (oder Flußsäure), das Fluornatrium und das Kieselfluornatrium, haben schon zu zahlreichen gesundheitlichen Schädigungen und auch tödlichen Vergiftungen geführt. In der Literatur ist bereits eine große Anzahl solcher Fälle beschrieben worden.

So soll z. B. ein 46 jähriger Selbstmörder, der 15 g Flußsäure getrunken hatte, in 35 Minuten gestorben sein[1]). Ebenso wird von einem Glasätzer berichtet[2]), der einen Eßlöffel voll verdünnter Flußsäure mit 9,2% H Fl getrunken hatte, worauf nach einer Stunde der Tod eintrat. In einem weiteren Falle veranlaßten 15 g Flußsäure in einer halben Stunde tödliche Vergiftung beim Menschen[2]). 5–10 g Fluornatrium bewirkten in drei Fällen bei Frauen, die das Mittel teils aus Versehen, teils in selbstmörderischer Absicht nahmen, nach 45 Minuten bis 4 Stunden den Tod[2]).

Die Vergiftung äußerte sich zunächst in Erbrechen, Magenschmerzen und Durchfällen, dann folgten allgemeine körperliche Schwäche und schließlich bei großen Dosen der Tod infolge Lähmung der Medulla oblongata. Im pathologisch-anatomischen Bilde fallen besonders die Veränderungen des Magens auf, der mit blutigen Massen angefüllt und dessen Schleimhaut blutig durchtränkt ist[3]).

In Glasfabriken wird die Flußsäure bekanntlich zum Aetzen des Glases benutzt, so daß die dort beschäftigten Arbeiter durch Inhalation der Flußsäuredämpfe leicht gewerblichen Schädigungen ausgesetzt sind, die sich in Reizung der betroffenen Schleimhäute, mit Brennen und Stechen, Nasenlaufen, Tränenfluß, Husten und Schleimhautblutungen, sowie in Erbrechen, Koliken, zerebralen Symptomen, Sehstörungen u. a. m.[2]) äußern können.

Wie Schulz[4]) berichtet, sollen bei Arbeitern, die lange Zeit der Wirkung der Flußsäure ausgesetzt waren, auch Gewöhnungen beobachtet worden sein. Da man weiterhin bemerkt haben will, daß bei solchen Arbeitern, die an Tuberkulose der Lunge litten, dieses Leiden durch die Fluoreinwirkungen günstig beeinflußt wurde, fanden die Fluorverbindungen Eingang in die Therapie, zunächst zur Behandlung der Phtisis pulmonum, dann aber auch gegen Nervenkrankheiten, Kopfschmerzen (homöopatisch), Ekzeme[3]), ferner bei Basedow, Epilepsie und Hemikranie[5]).

Spätere Untersuchungen haben jedoch die Schädlichkeit einer lange fortgesetzten Einfuhr kleiner Fluormengen, die schließlich zur chronischen Vergiftung durch das Element führen mußte, einwandfrei erwiesen[3]). Der Erfolg einer Fluortherapie wird ohnehin sehr in Frage gestellt[5]).

Nach den Angaben von Costantini[5]) soll Fluor in allen Geweben des Organismus als Begleiter der Erdalkali-Phosphate vorkommen. In Geweben mit hoher Vitalität soll es in kleineren Mengen enthalten sein als in solchen mit niederer Vitalität und viel paraplastischen Substanzen. Der Fluorgehalt ist besonders groß in den Knochen und Zähnen. Letztere enthalten mehr im Schmelz als im Dentin.

Man hat auch eine Fluortherapie für Knochen und Zähne vorgeschlagen[3]), doch ist Wrampelmeyer[7]) auf Grund seiner analytischen Untersuchungen gesunder und kranker Zähne zu dem Ergebnis gekommen, „daß ein direkter Schluß auf die Gesundheit der Zähne aus dem Fluorgehalt derselben nicht abzuleiten ist".

In der Nähe von Industrieanlagen, die Fluor in die Atmosphäre entweichen lassen, besonders in der Umgebung von Aluminiumwerken, in denen bekanntlich das fluorhaltige Kryolith ($AlFl_3 + 3\,NaFl$) verarbeitet wird, hat man bei Pflanzen einen erhöhten Fluorgehalt festgestellt, und durch Fressen solcher fluorhaltiger Pflanzen kommt es beim Vieh zu chronischer Fluorvergiftung. Es kann in Wochen oder Monaten der Tod eintreten, wenn im Futter etwa 0,1—1 ‰ Fluor enthalten ist[2]).

Nach den Untersuchungen von Tappeiner[8]) sollen den Fluorlösungen auch starke antiseptische Eigenschaften zukommen. So sollen 0,5%ige Fluorlösungen das Wachstum der Cholera-, Buttersäure- und Kolibakterien, sowie von Staphylococcus pyogenes aureus unterdrücken, und 2%ige Lösungen sollen nach 1 bis 6 Tagen diese Mikroorganismen abtöten. Nach anderen Autoren, die ähnliche Beobachtungen mitgeteilt haben, sollen 1%ige Lösungen alle lebenden Zellen vernichten[3]).

Diese Angaben und diese Annahme, daß eine häufige Einverleibung kleinster Mengen dieses Elementes für den menschlichen Organismus keinerlei Bedeutung habe, führten dazu, die Fluoride zur Konservierung von Nahrungsmitteln verschiedener Art zu verwenden. Zu diesem Zwecke erschien eine Reihe von Präparaten auf dem Markte, die Fluornatrium, bezw. Kieselfluornatrium enthielten[9]), so das Konservierungsmittel für Fleisch und

Butter „Solufer", das in Brauereien benutzte Desinfektionsmittel „Montanin", welches außerdem als Imprägnierungs- und Entfeuchtungsmittel für Holz, Wändeverputz, Mauern usw. verwendet wird, das Präservesalz für Butter „Crysolein", ferner „Remarcol", ein solches für Wein. „Noxolith" und „Tartarsol", zwei Mittel, die zur Behandlung der Alveolarpyorrhoe empfohlen wurden, enthalten Flußsäureverbindungen. Weitere Präparate, die ebenfalls Fluornatrium bezw. Kieselfluornatrium enthalten, sind die als Rattengift verwendeten Mittel „Orwin" und „Erun", ferner die Rostfleckenstifte, sowie Glasätztinte.

Alle diese Mittel haben naturgemäß schon zu zahlreichen mehr oder weniger schweren gesundheitlichen Schädigungen geführt, und obige Ausführungen lassen erkennen, daß die Möglichkeit einer Fluorvergiftung für Mensch und Tier keineswegs gering ist.

Es haben sich deshalb bereits zahlreiche Autoren mit der Frage nach dem Wesen der Fluorvergiftung beschäftigt. Eine der ersten aufschlußreichen Arbeiten über dieses Gebiet verdanken wir Tappeiner[8]), der die Wirkung der Fluoride zunächst an Fröschen und dann an Säugetieren untersuchte.

Die tödliche Dosis des Fluornatriums, die von den einzelnen Autoren sehr verschieden angegeben wird, beträgt nach Tappeiner für Hunde und Katzen 0,15 g / kg und für die weiße Maus 1,5 mg / 12 g Maus, für Kaninchen nach Wieland und Kurtzahn[10]) 0,1—0,2 g / kg, für Kaninchen und Hunde nach Kobert[11]) 0,3 bis 0,4 g / kg bei subkutaner Injektion.

Als Vergiftungssymptome beim Warmblüter bemerkte Tappeiner zunächst Beschleunigung und Vertiefung der Atmung, darauf Somnolenz und Schwäche, Muskelzittern, periodische Zuckungen oder tonische Kontraktionen verschiedener Glieder, Trismus, allgemeine Krämpfe und Lähmung des vasomotorischen Zentrums mit meist darauffolgender Lähmung des Atemzentrums. Auffallend ist die frühzeitige Totenstarre. Hugo Schulz[4]) berichtet außerdem noch über eine Nierenveränderung, die er als eine primäre Schädigung des Nierenepithels ansieht. Viele andere Autoren haben diese allgemeinen Vergiftungssymptome auf Grund eigener Versuche bestätigt.

Die lokalen Wirkungen der Fluoride bestehen in entzündlichen Veränderungen und blutigen Extravasaten[9]) im Magen-Darmtractus mit Ulcerationen der Schleimhäute. Bei Katzen will man die Magenschädigungen auch nach subkutaner Injektion be-

obachtet haben[3]). Wieland und Kurtzahn[10]), die sich eingehend mit der Frage der Fluorwirkung befaßt haben, führen diese Veränderung auf die Bildung von freier Fluorwasserstoffsäure zurück, da sie nur dort zu beobachten sind, wo im Magendarmkanal freie Säuren vorkommen. Diese Aetzwirkung der Fluorwasserstoffsäure ist nach ihrer Ansicht nicht durch den Säurecharakter, durch das Wasserstoff-Ion zu erklären, da der Dissoziationsgrad der Flußsäure viel geringer ist als z. B. derjenige der Salzsäure, bei welcher die lokale Wirkung im Gegensatz zur Flußsäure nur ganz geringfügig ist. Daß diese aber ihre Wirkung erst in den tieferen Gebieten der Haut entfaltet, liegt darin begründet, daß sie als schwächere Säure mehr undissoziierte Moleküle besitzt, welche die Haut infolge ihrer Lipoidlöslichkeit leichter durchdringen als die Ionen, die „an die Wasserstraßen des Organismus gebunden" sind. Die dann sekundär an der Zelle einsetzende Schädigung wird nach Ansicht der Autoren durch eine Ionenreaktion ausgelöst.

Merkwürdig waren die Befunde bei chronischer Fluorvergiftung. Tappeiner[8]) fand bei Tieren, denen eine längere Zeit hindurch täglich kleine Mengen von Fluornatrium eingeführt worden waren, kristallinische Ablagerungen von Fluorkalzium in den Knochen und Zähnen. Kobert[11]) erwähnt im Rahmen der Phosphornekrose die Versuche Stubenrauchs, der in der Dentition begriffene Kaninchen und Hunde mit Fluornatrium fütterte. Es zeigten sich typische Schmelzdefekte an sämtlichen Zähnen, ferner Stellungsanomalien und frühzeitige Abschleifung der Zähne. Die Knochen der Tiere waren sehr porös und zeigten an verschiedenen Stellen osteophytäre Auflagerungen. Wurden Kaninchen eines Wurfes kurz nach der Geburt der Fluorfütterung unterzogen, so blieben sie im Wachstum bedeutend zurück, zeigten Deformitäten der Vorderzähne, falschen Aufbiß, Ostitis, Periostitis und eine der Phosphornekrose ähnliche Nekrose des Unterkiefers. Hört man mit der Fluorfütterung auf, ehe schwere Veränderungen am Kieferknochen in Erscheinung treten, so sollen die Zähne wieder normal nachstoßen und die Tiere auch wieder rascher wachsen, so daß sie die Größe ihrer Kontrolltiere erreichen.

Auch von anderer Seite wird bei experimenteller chronischer Fluornatriumvergiftung über ähnliche Beobachtungen berichtet[13]) [6]). Im Vordergrunde stehen überall schwere Veränderungen an den Knochen osteoplastischer und osteoporosischer Natur, rachitisartige

Knochenauftreibungen am Karpalgelenk, Exostosenbildungen und allgemeine Wachstumshemmung. Die Knochen erscheinen besonders weiß und zeigen kristallinische Ablagerungen des Fluors in Form von Fluorkalzium. Die Zähne werden kariös und brüchig, und es kommt zu schweren Artikulationsstörungen. Neben dem Skelett und den Zähnen sollen auch das Blut, die Muskeln, die Leber und die Haut das Fluor aufnehmen [3]).

Alle diese Beobachtungen legten es nahe, eine Erklärung für die Giftwirkung der Fluoride in ihrer kalziumfällenden Eigenschaft zu suchen. Als einer der ersten stellte Kunkel [1]) unter Hinweis auf die Befunde von Tappeiner an den Knochen der Tiere nach Fluornatriumfütterung, sowie im Hinblick auf die „auffallende Universalität der Wirkung" des Fluornatriums die Hypothese auf, daß die Giftwirkung in einer Ausfällung des Kalkes als unlösliches $CaFl_2$ in den verschiedensten Organen des Organismus analog der Oxalsäurevergiftung zu erklären sei. „Kann der mit NaFl vergiftete Organismus das dem Blute, den Organen u. s. f. entzogene Kalzium rasch ersetzen, so bleiben weitere Folgen aus, ähnlich wie bei geringgradiger Oxalsäurewirkung. Ueber eine gewisse Grenze hinaus erfolgen definitive und irreparable Störungen". Kunkel empfiehlt als das natürliche Gegengift bei Fluorvergiftung etwa 1%ige $CaCl_2$-Lösung. Auch Kobert [11]) gibt als Gegengift die „Darreichung von Chlorkalzium" an. Oskar Loew nimmt für das Fluornatrium eine zweifache Giftwirkung an, eine kalkentziehende und eine alkaloidartige. Infolge dieser letzteren Eigenschaft soll es auch auf des Kalkes nicht bedürfende niederste Organismen eine den Oxalaten nicht zukommende schädigende Wirkung ausüben (Kobert, Nachtrag S. 1244). Wieland und Kurtzahn [10]) lehnen als Ergebnis ihrer Versuche für die Fluoride die Annahme einer „spezifischen" Giftwirkung ab und sind der Ansicht, daß Fluorid und Oxalat gleichartig wirken durch die Fähigkeit ihrer Anionen, aus Kalziumsalzen das Kation an sich zu reißen und damit dem Organismus das lebenswichtige Kalzium durch Ueberführung in unlösliche Form zu entziehen. Graduelle Unterschiede in der Giftwirkung beider Anionen für bestimmte Organe oder Lebewesen führen sie auf die verschiedene Löslichkeit der Ca-Salze oder auf das verschiedenartige Eindringungsvermögen der beiden Anionen in gewisse Zellen zurück. Auch Starkenstein [9]) schließt sich der Auffassung dieser beiden Autoren an und sieht in der Fluor-

natriumvergiftung keine Vergiftung eigener Art, sondern nur ein Beispiel der Giftwirkung aller kalziumfällenden Säuren, bezw. deren Salze. Man könne sowohl auf der Höhe der Vergiftung durch Injektion von Kalziumchloridlösung die sicher dem Tode verfallenen Tiere retten, als auch durch vorhergehende Injektion den Eintitt von Vergiftungserscheinungen verhindern. Schlick [12]) konnte Frösche, die eine tödliche Dosis von Fluornatrium erhalten hatten, durch Injektion von Kalziumchloridlösung vor dem Tode retten und beim Kaninchen den nach einer Fluornatriumgabe gesunkenen Blutdruck ebenfalls durch Injektion von Kalziumchloridlösung wieder in die Höhe treiben. Pachaly [13]) und Dittrich [6]) haben bei experimenteller chronischer Fluornatriumvergiftung an ihren Versuchstieren die Beobachtung gemacht, daß nach Aufhören der Fluorfütterung durch Kalziumzufuhr Reparationen an den fluorgeschädigten Knochen zu erzielen sind. Costantini [5]) hält die von den meisten Autoren aufgestellte Hypothese, daß die Giftigkeit des Fluoranions im wesentlichen seiner kalziumfällenden Eigenschaft zuzuschreiben sei, für nicht erwiesen und sucht die Ursache der Giftwirkuug in einer physikalisch-chemischen Einwirkung auf die Biokolloide.

Wie wir sehen, ist das Wesen der Fluorwirkung im Organismus heute noch keineswegs in einwandfreier Weise geklärt. Ist die heute von der Mehrzahl der Autoren vertretene Annahme richtig, daß die toxische Wirkung der Fluoride auf der Fähigkeit des Fluoranions beruht, mit den Ca-Ionen des Organismus eine schwer lösliche Verbindung einzugehen, so muß die Möglichkeit, das Fluor durch das Kalziumion antagonistisch beeinflussen zu können, gegeben sein.

Die Ergebnisse solcher Versuche können also ein Licht auf den Mechanismus der Fluorwirkung werfen, besonders, wenn sie mit den Ergebnissen ähnlicher Entgiftungsversuche Oxalat-Kalzium-Ionen verglichen werden.

Außerdem ist vielleicht auch die praktische Frage der Lösung näher zu bringen, unter welchen Bedingungen man bei Fluorvergiftung eine therapeutische Wirkung von Kalziumsalzen wird erwarten können.

Die Versuche wurden an der männlichen weißen Maus im Gewicht von etwa 20 g angestellt. Die Tiere wurden mit Hafer und in Milch getränktem Brot bei frei gewählter Menge gefüttert. Diese Maßnahme war unbedingt notwendig, da sich durch andere

Versuche herausgestellt hat, daß die Ergebnisse ungleichmäßig ausfielen, wenn nicht eine bestimmte Nahrung gegeben wurde. Als Fluorverbindung wurde das Fluornatrium gewählt, als Kalziumsalz das Kalziumchlorid. Das Fluornatrium wurde in 1 %iger Lösung den Tieren subkutan injiziert, das Kalziumchlorid in einer 1,75 %igen Lösung den Tieren intraperitoneal beigebracht. Auf diese Weise sollte verhindert werden, daß sich an Ort und Stelle, also vor der Resorption, die Umsetzung zu Kalziumfluorid vollzog.

Daß Kalziumfluorid keine Giftwirkung entfaltet, zeigt folgender Versuch, bei dem Fluor- und Kalziumverbindungen in aequivalenten Mengen in vitro gemischt wurden. Der feine suspensierte Niederschlag wurde den Tieren injiziert.

Tabelle I.
Subkutane Injektion in vitro gemischter Fluornatrium- und Kalziumchloridlösung.

Mischungsverhältnis pro 20 g Maus				Ergebnis
1 % Na Fl-Lösung in		1,75 % $CaCl_2$ + 2 H_2O-Lösung in		
mg	ccm	mg	ccm	
1,25	0,125	5	0,286	keine Erscheinungen
1,25	0,125	5	0,286	keine Erscheinungen

Daß auch das Fluornatrium keine Giftwirkung entfaltet, wenn man Kalziumchlorid unmittelbar danach an gleicher Stelle injiziert, wird durch folgenden Versuch bewiesen. (Tabelle II.)

Tabelle II.
Intraperitoneale Injektion Fluornatrium-Kalziumchlorid.

1 % Na Fl-Lösung / 20 g Maus in		1,75 % $CaCl_2$ + 2 H_2O-Lösung / 20 g Maus in		Ergebnis
mg	ccm	mg	ccm	
1,25	0,125	5	0,286	Leicht benommen, bald wieder erholt
1,25	0,125	5	0,286	keine Erscheinungen

Nunmehr war es notwendig, die sichere tödliche Dosis des Fluornatriums und des Kalziumchlorids festzustellen. Es geschah durch folgende Versuche, die in Tabelle III und IV dargestellt werden. (Siehe Tabelle III.)

Wie aus Tabelle III ersichtlich, beträgt die tödliche Dosis sowohl für die 1 %ige, als auch für die 0,5 %ige Fluornatriumlösung 1,25 mg / 20 g Maus. Ein Einfluß durch den Unterschied in der Konzentration konnte nicht festgestellt werden. Der Tod trat durchschnittlich nach 2 Std. 18 Minuten ein.

Tabelle III.
Subkutane Injektion von Fluornatrium.

Menge / 20 g Maus				Ergebnis
1 % NaFl-Lösung		0,5 % NaFl-Lösung		+ tödlicher Ausgang — nicht tödlicher Ausgang
mg	ccm	mg	ccm	
1,75	0,175			+ in 1 h 50' + in 2 h 35'
1,5	0,15			+ in 2 h 15' + in 5 h 2'
1,25	0,125			+ in 1 h 34' + in 4 h 38'
1,0	0,1			+ in 7 h 15' —
0,75	0,075			—
		1,5	0,3	+ in 2 h 14' + in 2 h 42'
		1,25	0,25	+ in 41' + in 2 h 22'
		1,0	0,2	+ in 49' —
		0,75	0,15	—

Die von uns beobachteten Vergiftungssymptome stimmen weitgehend mit den von Tappeiner gemachten Angaben überein. Gleich nach der Injektion laufen die Tiere meist unruhig umher und kratzen sich mit den Pfoten besonders in der Gegend der Injektionsstelle. Dieser Zustand macht bald einer tiefen Benommenheit Platz, die Atmung wird beschleunigt und vertieft, es treten Muskelzuckungen, meist im Bereiche der vorderen Gliedmaßen auf, oft sind deutlich erkennbare Krämpfe der Kaumuskulatur zu beobachten; dann folgen mit zunehmender Schwäche allgemeine Krampfanfälle, die Atmung ist flach und verlangsamt, bis schließlich in tiefster Benommenheit der Tod eintritt.

Tabelle IV.
Intraperitoneale Injektion von Kalziumchlorid.

Menge / 20 g Maus der 1,75 % $Ca\,Cl_2 + 2\,H_2O$-Lösung in		Ergebnis + tödlicher Ausgang — nicht tödlicher Ausgang
mg	ccm	
7,0	0,4	+ in ca. 6 h
6,58	0,376	+ in 8 h 25'
6,0	0,343	+ in 2 h 55'
5,5	0,314	+ in ca. 7 h
5,0	0,286	+ in ca. 9 h + in ca. 8 h
4,75	0,271	+ in ca. 11 h + in ca. 14 h
4,5	0,257	— + in ca. 16 h
4,0	0,228	—

Die tödliche Dosis der 1,75%igen Kalziumchloridlösung beträgt laut Tabelle IV 5 mg / 20 g Maus. Der Tod trat nach ca. 8 Stunden ein.

Als Vergiftungssymptome waren am auffälligsten die Vertiefung und meist auch Beschleunigung der Atmung im Anschluß an die Injektion. Bald wurden die Tiere träge, kauerten mit gesträubtem Fell auf einer Stelle und verharrten schließlich in einem Zustand tiefster Somnolenz, bis sie in dieser Stellung der Tod ereilte.

Nach diesen Versuchen konnten wir zu den antagonistischen Kombinationsversuchen übergehen, wo es sich darum handelte, festzustellen, ob eine Entgiftung möglich ist, wenn die Injektion des Kalziums an anderer Stelle vorgenommen wird als die des Fluors.

Hierbei bedienten wir uns des Loeweschen Schemas, das sich in unserem Institut als für derartige Versuche außerordentlich brauchbar erwiesen hat. Es gestattet bekanntermaßen die in das Bereich der Möglichkeit fallenden Gaben zweckmäßig auszuwählen und die Versuchsergebnisse graphisch darzustellen. Das Schema ist in den Arbeiten des Institutes bereits hinreichend beschrieben worden, wir halten es aber des Verständnisses halber für erforderlich, hier nochmals eine kurze Beschreibung folgen zu lassen.

In einem zweiachsigen Koordinatensystem wird auf Abszisse und Ordinate im gleichen Abstand vom Anfangspunkte die tödliche Dosis aufgetragen. Auf der Verbindungslinie der Endpunkte liegen die Konzentrationen, die sich zu 100 ergänzen, d. h. wenn z. B ein Punkt herausgenommen wird, der 50% der tödlichen Dosis des Fluors und 50% der tödlichen Dosis des Kalziums angibt, so müßte man bei einer Addition der Giftwirkung hier den Tod erwarten. Wenn aber die tatsächlich gefundenen Gaben oberhalb der additiven Linie liegen, so sind die Gaben größer, als es der Additon entspricht, d. h. es hat sich eine antagonistische Wirkung bemerkbar gemacht. Werden alle Punkte, die Gaben gleichen Wirkungsgrades darstellen, miteinander verbunden, so ergibt sich eine Kurve, die man als Isobole bezeichnet. Liegt diese Isobole außerhalb der tödlichen Dosis jedes einzelnen Partners, so bedeutet das, daß die tödliche Dosis entgiftet worden ist, und man spricht von einem absoluten Antagonismus. Die-

jenigen Gaben beider Partner, die zwar an absoluter Größe verschieden sind, doch in gleichem Verhältnis zu einander stehen, liegen auf Linien, die vom Nullpunkt des Systems durch das Mischfeld gezeichnet werden. Man nennt sie Mischstrahlen und denjenigen Mischstrahl, der die additive Linie und das Mischfeld in zwei gleiche Teile teilt, isodynamischen Mischstrahl.

Wir haben in das Loewesche Nomogramm auf Grund unserer Versuche (Tabelle V), bei denen zu gleicher Zeit Kalzium intraperitoneal und Fluor subkutan den Tieren injiziert wurde, drei Isobolen eingezeichnet; eine Isobole (a) der absolut tödlichen Gaben, eine Isobole (b), bei der ein Teil der Tiere stirbt und eine Isobole (c) der Konzentration, bei der alle Tiere am Leben bleiben. Wie ersichtlich, verlaufen die Isobolen folgendermaßen:

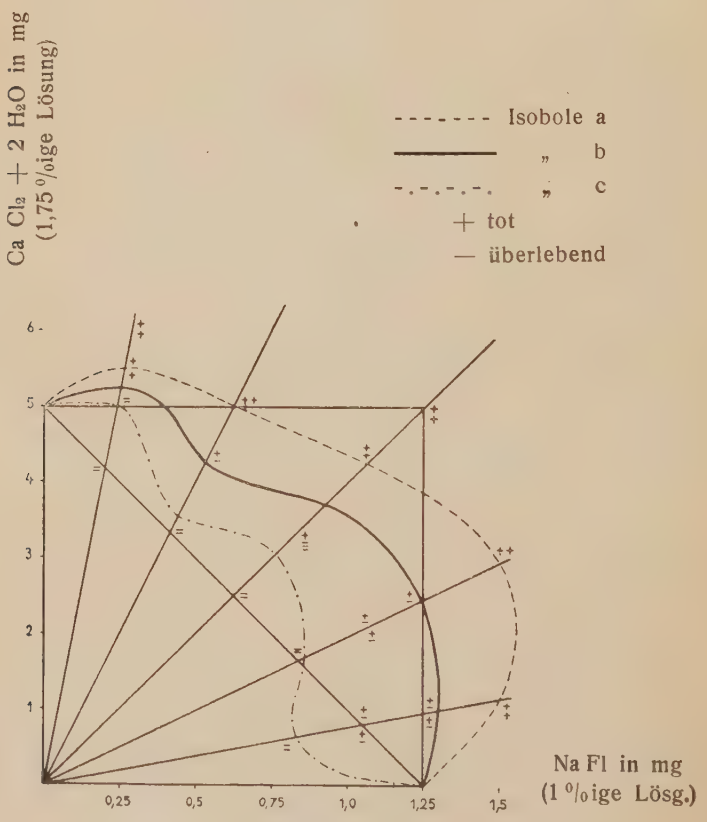

Tabelle V.

Kombination: Gleichzeitige Injektion von Kalziumchlorid (intraperitoneal) und Fluornatrium (subkutan).

Versuch Nr.	1,75 % Kalziumchloridlösung Menge / 20 g Maus mg	ccm	1 % Fluornatriumlösung Menge / 20 g Maus mg	ccm	Ergebnis + tödlicher Ausgang — nicht tödl. „
1	2,5	0,143	0,625	0,063	—
2	5,0	0,286	1,25	0,125	+
3	4,25	0,243	1,05	0,105	+
4	3,25	0,186	0,80	0,08	—
5	4,20	0,24	0,20	0,02	—
6	5,0	0,286	0,24	0,024	—
7	6,0	0,343	0,29	0,029	+
8	0,8	0,046	1,05	0,105	—
9	0,95	0,054	1,25	0,125	—
10	0,65	0,037	0,80	0,08	—
11	5,0	0,286	0,625	0,063	+
12	3,35	0,191	0,418	0,042	—
13	2,43	0,139	1,25	0,125	—
14	1,65	0,094	0,844	0,084	—
15	2,05	0,117	1,05	0,105	—
16	4,25	0,243	0,54	0,054	—
17	5,5	0,314	0,27	0,027	+
18	2,9	0,166	1,5	0,15	+
19	1,15	0,066	1,5	0,15	+
20	0,95	0,054	1,25	0,125	—
21	2,05	0,117	1,05	0,105	—
22	3,25	0,186	0,80	0,08	—
23	0,8	0,046	1,05	0,105	—

Die Isobole a beschreibt eine ziemlich gleichmäßige Kurve im Außenfeld. Sie steigt in ihrem Beginn an der Ordinate in einem Winkel von etwa 35° an und bildet einen flachen Scheitel, der ungefähr in den Mischstrahl 1 : 22 Kalziumchlorid fällt. Von hier nimmt sie allmählich nach rechts abfallend einen fast geradlinigen Verlauf und strebt in einem großen Bogen nach rechts, dessen Scheitel etwa dem Mischstrahl 1 : 1,6 Kalziumchlorid entspricht, ihrem Endpunkte zu. Man sieht also, daß für die Isobole a ein absoluter Antagonismus am Anfang und Ende vorhanden ist, d. h. durch kleine Gaben von Fluor kann die tödliche Gabe Kalzium entgiftet werden und umgekehrt. Vom Mischstrahl 1 : 8 Kalziumchlorid bis zum Mischstrahl 1 : 3 Kalziumchlorid ist aber nur relativer Antagonismus verhanden, der allerdings nicht weit von einem absoluten liegt.

Die Isobole b nimmt in ihrem Gesamtbilde einen ähnlichen Verlauf. Flach bogenförmig ansteigend erreicht sie ihren ersten Gipfel dicht unterhalb des Scheitels der letalen Isobole, entsprechend dem Mischstrahl 1 : 22 Kalziumchlorid, und strebt dann in lang ausgezogener S-förmiger Kurve allmählich nach rechts abfallend ihrem Endpunkt zu, wobei sie in ihrem letzten Verlauf mit großem flachem Bogen nach rechts einen zweiten Gipfel bildet, dessen Scheitel ungefähr in den Mischstrahl 1 : 2 Kalziumchlorid fällt. Auch hier haben wir es mit einem gewissen absoluten und relativen Antagonismus zu tun.

Die dritte Isobole c löst sich wagerecht von der Ordinate ab, behält diesen Verlauf bis zu ihrem ersten Gipfel im Schnittpunkt mit dem Mischstrahl 1 : 20 Kalziumchlorid bei und fällt dann steil bis in die Nähe der additiven Linie am Schnittpunkt mit dem Mischstrahl 1 : 8 Kalziumchlorid ab. Von dort macht sie einen zweiten Bogen im Außenfeld, dessen Scheitel im Schnittpunkt mit dem isodynamen Strahl liegt, und bildet, nach Ueberschreiten der additiven Linie steil nach unten links abfallend einen dritten unteren Gipfel, der mit dem Schnittpunkt des Mischstrahles 1 : 1,25 Fluornatrium zusammenfällt, um dann nach rechts abbiegend ihrem Endpunkte zuzustreben. Wie diese Isobole zeigt, ist nur im Mischgebiet mit höheren Kalziumchloridanteilen noch ein relativer Antagonismus vorhanden, während die im letzten unteren Bogen der Kurve sich ausprägende Potenzierung auf eine Zunahme der Giftigkeit im Mischfeld mit höheren Fluornatriumanteilen schließen läßt.

Betrachtet man die Isobolen in ihrem Gesamtbilde, so sieht man zwischen der Todesisobole a und der Isobole c, bei der alle Tiere am Leben bleiben, ein ziemlich großes Streuungsfeld, innerhalb dessen die Konzentrationen zu ungewissen Ergebnissen führen. Als Resultante führt mitten durch dieses Streuungsfeld die Isobole b, bei der ein Teil der Tiere zugrunde geht. Bei der Größe des Streuungsfeldes muß man hier an noch nicht übersehbare Faktoren, wie Resorptionsvorgänge und anderes denken.

Die Tatsache, daß man in vitro ein ungiftiges Gemisch feststellen kann und daß bei gleicher Injektion der beiden Substanzen Entgiftung eintritt, zeigt, daß bei Kombinationsversuchen die Sachlage nicht so einfach ist. Obwohl nach den Resorptionszeiten zweifellos Kalzium und Fluor sich hätten treffen können, sieht man doch eine immerhin verhältnismäßig beschränkte Entgiftung eintreten, und auch die Tiere, die mit dem Leben davonkommen, zeigen schwere Schädigung. Auf Grund dieser Sachlage liegt die Vermutung nahe, daß nicht die einfache Verbindung Fl + Ca, sondern ein anderer Mechanismus der Entgiftung zugrunde liegt, vielleicht im Sinne von Starkenstein[9]), daß das Fluor das Kalzium des Organismus für sich in Anspruch nimmt und das eingeführte Ca das Kalzium im Organismus ersetzt. Ob dieser Ersatz immer möglich ist und ob er sich schnell genug vollzieht, erscheint nicht gerade sehr wahrscheinlich, da der Antagonismus, wie wir gezeigt haben, sich in engen Grenzen bewegt. Es ist aber damit noch gar nicht gesagt, daß der Mechanismus der Entgiftung überhaupt mit den Beziehungen zwischen Fluor und Kalzium unmittelbar etwas zu tun hat. Man könnte z. B., um nur eine Möglichkeit zu erörtern, daran denken, daß das Ca-Ion als Fernadstringens die Zellen so abdichtet, daß dem Fluor der Eintritt verwehrt ist.

Aus diesen Versuchen ergibt sich im Vergleich mit Versuchen Günthers[14]) aus unserem Institut die Annahme, daß bei der Giftwirkung des Fluornatriums die Kalziumentziehung nicht die einzige Rolle spielt, sonst müßten Fluor und Oxalsäure in aequivalenten Mengen ihre Giftwirkung entfalten. Dies ist jedoch nicht der Fall, denn bei der Oxalsäure beträgt die tödliche Dosis 4,5 mg, beim Fluor dagegen 1,25 mg; die tödliche Gabe des Oxalats kann 5 mg Kalziumchlorid binden, die des Fluorids nur 2,19 mg. Wir wir sehen, ist Kalziumentziehung als solche nicht gleichbedeutend mit der Giftwirkung und steht in keiner unmittelbaren Beziehung zu der tödlichen Dosis.

Das würde in gewissem Gegensatz zu der Auffassung von Wieland und Kurtzahn[10]) stehen, die, wie wir bereits erwähnten, im Fluorid und Oxalat eine gleichartige Wirkung sehen.

Allerdings können wir uns den Erörterungen der beiden Autoren nicht ganz verschließen, wenn wir uns auch deren Schlußfolgerungen nicht ganz zu eigen machen können, daß die Verschiedenheit der Wirkung durch Folgendes bedingt sei: Fluornatrium dringe als Molekül in die Zelle ein und entionisiere dort den Kalk, während die Oxalsäure den Kalk in der Zelle zunächst unberührt lasse. Der Unterschied der Wirkung sei beim Fluor eine primäre Fällung in der Zelle, beim Oxalat eine primäre Fällung in der umgebenden Flüssigkeit, die natürlicherweise auch zu einer sekundären Verarmung an Zellkalzium führen müßte.

Es wäre auf Grund der Angaben Wielands und Kurtzahns auch denkbar, daß Fluor sowohl innerhalb wie außerhalb der Zelle das Kalzium fällt und dadurch seine größere Giftigkeit bedingt sei.

Man kann diesen Anschauungen aber bei einem Vergleich der Versuche von Günther mit meinen Versuchsergebnissen nicht ohne weiteres beitreten, da dann eine Kalziumtherapie bei der Oxalsäurevergiftung wirksamer hätte sein müssen als bei Fluorvergiftung. Gerade das Umgekehrte ist der Fall.

Wir glauben also berechtigt zu sein, bei der Fluorvergiftung von einer spezifischen Wirkung des Fluor-Ions sprechen zu können.

Aus unseren Versuchen ergibt sich aber noch eine Reihe praktischer Gesichtspunkte. Bei einer Vergiftung mit Fluoriden werden wir einen wirklich durchschlagenden Erfolg nur erhoffen dürfen, wenn das Kalzium als Antidot mit dem noch nicht resorbierten Fluor zusammentrifft. Das wird in Praxis bei der peroralen Fluorvergiftung nicht selten gegeben sein, indem man Kalzium ebenfalls per os darreicht. Ob man größere Erfolge durch intravenöse Verabreichung der Ca-Salze erzielen kann, wenn das Fluor bereits von der Applikationsstelle resorbiert worden ist, erscheint uns nach unseren Versuchen zwar möglich, doch nur beschränkten Umfanges. Immerhin wird man auch diese Therapie in Betracht ziehen müssen.

Zusammenfassung:

Der vorliegenden Arbeit lag die Frage zugrunde, ob Fluor durch Kalzium entgiftet werden kann. Die Ergebnisse sind folgende:

1. Die tödliche Dosis einer 1 %igen Fluornatriumlösung beträgt 1,25 mg / 20 g Maus bei einmaliger subkutaner Injektion.
2. Die tödliche Dosis einer 1,75 %igen Kalziumchloridlösung beträgt 5 mg/20 g Maus bei einmaliger intraperitonealer Injektion.
3. Bei der Kombination kam es zu einem wechselvollen Wirkungsbilde. Ein direkter Antagonismus ist bei manchen Kombinationen möglich, die Streuung wird vergrößert, so daß ein Teil der Tiere durchkommt. Bei den Fällen, in denen nicht 100 % der Tiere sterben, kann man sogar von absolutem Antagonismus sprechen.
4. Der Entgiftungsmechanismus besteht nicht in der einfachen Verbindung Fl+Ca, sondern es müssen hier Vorgänge komplizierter Natur zugrunde liegen.
5. Vergleiche zwischen der Oxalsäure- und Fluorwirkung lassen für das Fluor neben seiner kalkentziehenden Komponente noch eine spezifische Wirkung erkennen.
6. Es haben sich auf Grund unserer Versuche auch praktische Gesichtspunkte ergeben. Bei Fluorvergiftung per os wird man gegen das noch nicht resorbierte Fluor peroral Kalzium mit Erfolg geben können. Unsicherer wird die Kalzium-Therapie gegen das schon resorbierte Fluor sein.

Herrn Professor Dr. Kochmann möchte ich an dieser Stelle für die Ueberlassung des Themas und die liebenswürdige Unterstützung bei der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Literatur.

1. Kunkel:	Handbuch der Toxikologie Jena 1901, S. 385 f.
2. Lewin, L.:	Lehrbuch der Toxikologie IV. Ausgabe Berlin 1929 S. 107 f.
3. Bürgi, E.:	Heffters Handbuch der exp. Pharmakologie III 1. Hälfte Berlin 1927 S. 276 f.
4. Schulz, H.:	Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1889 Bd. 25 S. 326 f.
5. Costantini:	Arch. ital. Sci. farmacol. Bd. 2, S. 44—63 (1933)
6. Dittrich, Wolfgang:	Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1932 Bd. 168 S. 319 f.
7. Wrampelmeyer:	Fresenius' Zeitschr. f. analyt. Chemie Bd. 32 S. 550, Wiesbaden 1893.
8. Tappeiner, H.:	Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1889 Bd. 25 S. 203 f., 1890 Bd. 27 S. 108 f.
9. Starkenstein, E.; Rost, E.; Pohl, I.:	Lehrbuch der Toxikologie Berlin 1929 S. 96 f.
10. Wieland u. Kurtzahn:	Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1923 Bd. 97 S. 489 f.
11. Kobert, R.:	Lehrbuch der Intoxikationen II. Bd. Stuttgart 1906 S. 200, 305, 1244.
12. Schlick:	Inaug.-Diss. München 1911.
13. Pachaly, W.:	Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1932 Bd. 166 S. 1 f.
14. Günther, U.:	Inaug.-Diss. 1934 (noch nicht erschienen).

Lebenslauf.

Am 7. Dezember 1899 wurde ich, Lothar Lüttke, als Sohn des Lehrers Ernst Lüttke und seiner Ehefrau Agnes, geb. Reichwald, zu Joachimsdorf, ehem. Prov. Posen, geboren. Ich besuchte das humanistische Gymnasium zu Hohensalza bis zur Prima und erhielt nach Eintritt in den Heeresdienst im Herbst 1917 das Reifezeugnis. Nach meiner Rückkehr aus dem Felde war ich 10 Jahre lang auf der Bank tätig und begann zu Ostern 1930 das Studium der Zahnheilkunde an der Universität Halle, wo ich nach drei Semestern die zahnärztliche Vorprüfung bestand und nach weiteren vier Semestern das zahnärztliche Staatsexamen ablegte. Mit dem 15. November 1933 wurde mir die Approbation als Zahnarzt erteilt.